IQRO JURNALI , IQRO JOURNAL, ИКРО ЖУРНАЛИ
ISSN:2181-4341| wordlyknowledge.uz/index.php/iqro
Volume 22 Issue 01 IYUN 2026

SUT BEZI SARATONINING TRIPLE-NEGATIV (UCH MARTA MANFIY) SUBTIPIDA NEOADYUVANT KIMYOTERAPIYA FONIDA O‘SMA-INFILTRATSIYA QILUVCHI LIMFOTSITLAR (TILS) DINAMIKASINI BAHOLASH VA UNING METASTAZLANISH XAVFI BILAN BOG‘LIQLIGI

Shomirzayev Isroiljon Tolibjon o’gli
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiti

Jumonov Oybek Yormuhammad o’gli
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiti

Sadullayev Nasim Saloxiddin o’gli
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiti

Annotatsiya: Ushbu tezisda triple-negativ sut bezi saratoni (TNSBS) bilan og‘rigan bemorlarda neoadyuvant kimyoterapiya (NAKT) jarayonida o‘smainfiltratsiya qiluvchi limfotsitlar (TILs) darajasining dinamik o‘zgarishi va uning uzoq muddatli metastazlanish xavfi bilan bog‘liqligi tahlil qilinadi. TNSBS o‘zining agressiv kechishi va gormonal nishonlarning yo‘qligi bilan ajralib turadi. Klinik tadqiqotlar ma’lumotlariga ko‘ra, NAKTdan oldingi va keyingi TILs ko‘rsatkichlari immunologik javobning muhim prognostik markeri hisoblanadi. Tezisda TILs darajasining yuqoriligi patologik to‘liq regressiya (pCR) ko‘rsatkichini oshirishi va metastazlanish xavfini sezilarli darajada kamaytirishi haqidagi faktik ma’lumotlar umumlashtirilgan.

Kalit so‘zlar: triple-negativ sut bezi saratoni, neoadyuvant kimyoterapiya, o‘sma-infiltratsiya qiluvchi limfotsitlar (TILs), metastazlanish xavfi, patologik to‘liq regressiya.

Kirish

Triple-negativ sut bezi saratoni (TNSBS) estrogen (ER), progesteron (PR) retseptorlari va inson epidermal o‘sish omili retseptori-2 (HER2) ekspressiyasining yo‘qligi bilan xarakterlanadi va barcha sut bezi saratoni holatlarining taxminan 1520% ini tashkil qiladi [1]. Maxsus gormonal va nishonli (maqsadli) terapiya imkoniyatlari mavjud bo‘lmaganligi sababli, tizimli neoadyuvant kimyoterapiya (NAKT) davolashning asosiy standarti bo‘lib qolmoqda [2].

So‘nggi yillarda o‘sma mikromuhiti, xususan, o‘sma-infiltratsiya qiluvchi limfotsitlar (TILs) immun tizimining o‘smaga qarshi kurashish qobiliyatini aks ettiruvchi asosiy biomarker sifatida e’tirof etilmoqda [3]. TILs asosan Tlimfotsitlar ($CD8^+$ va $CD4^+$) hamda kamroq miqdorda B-limfotsitlar va NK-hujayralardan tashkil topadi [4]. NAKT fonida TILs dinamikasini va uning uzoq muddatli metastazlanish xavfiga (distal metastazlardan xoli yashash ko‘rsatkichi — DDFS) ta’sirini o‘rganish kasallik prognozini aniqlashda muhim ahamiyatga ega.

Metodologiya

Tadqiqot doirasida TNSBS tashbishi qo‘yilgan va standart NAKT (antratsiklin va taksanlar asosidagi sxemalar) kursini olgan bemorlarning gistologik materiallari retro- va prospektiv tahlil qilindi. TILs darajasini baholash Xalqaro TILs ishchi guruhi (International TILs Working Group) tavsiyalariga muvofiq, stromal sohada (sTILs) foiz hisobida (0% dan 100% gacha) amalga oshirildi [5].

Biopsiya materiallari (davolashdan oldin) va operatsiya materiallaridagi (davolashdan keyin) TILs miqdori solishtirilib, dinamika darajasi aniqlandi. Davolash samaradorligi Miller-Payne tizimi va patologik to‘liq regressiya (pCR — o‘simtaning qoldiqsiz yo‘qolishi, $ypT0/is ypN0$)

mezonlari bo‘yicha baholandi [6]. Statistik tahlil va metastazlanish xavfi Kaplan-Meier hamda Cox proporsional xavflar modeli yordamida hisoblandi.

Natijalar

Klinik-gistologik tahlillar natijasiga ko‘ra, davolash boshlanishidan oldin stromal TILs (sTILs) darajasi yuqori bo‘lgan ($\ge 30\%$) bemorlarda NAKTga javob reaksiyasi sezilarli darajada yuqori bo‘lishi kuzatildi. Ushbu guruhda patologik to‘liq regressiya (pCR) darajasi 45-52% ni tashkil etdi, sTILs ko‘rsatkichi past ($<10\%$) bo‘lgan bemorlarda esa bu ko‘rsatkich atigi 15-18% dan oshmadi
[7].

NAKTdan keyingi operatsiya materiallari tahlil qilinganda, pCRga erishmagan bemorlarda qoldiq o‘sma tarkibidagi TILs dinamikasi turlicha bo‘ldi:

• **TILs darajasi barqaror qolgan yoki oshgan guruh:** O‘smaga qarshi immun faollik saqlanib qolganligini ko‘rsatadi.

• **TILs darajasi keskin kamaygan guruh:** Immunosupressiv mikromuhit shakllanganligidan dalolat beradi [8].

3 yillik kuzatuv davomida distal metastazlanish ko‘rsatkichlari TILs dinamikasi bilan to‘g‘ridan-to‘g‘ri korrelyatsiya qildi. NAKTdan keyin yuqori TILs darajasini saqlab qolgan bemorlarda metastazlanish xavfi xavf nisbati bo‘yicha (HR = 0.42, 95% CI 0.23–0.78) sezilarli darajada past bo‘ldi [9]

Tahlil va muhokama

Triple-negativ sut bezi saratoni (TNSBS) garmonal va nishonli terapiya nishonlarining (ER, PR, HER2) yo‘qligi, yuqori proliferativ faolligi hamda erta metastazlanishga moyilligi bilan boshqa immunofenotiplardan keskin ajralib turadi [1]. Ushbu agressiv subtipda tizimli neoadyuvant kimyoterapiya (NAKT) nafaqat birlamchi o‘sma hajmini kamaytirish va radikal operatsiya imkoniyatini oshirish, balki kasallikning uzoq muddatli prognozini (EFS — retsidivsiz yashash, DDFS — distal metastazlardan xoli yashash ko‘rsatkichlari) oldindan baholash imkonini beruvchi in vivo model hisoblanadi [2]. Bizning tadqiqotimiz va so‘nggi yillardagi global klinik onkoimmunologiya ma’lumotlari shuni ko‘rsatadiki, o‘sma mikromuhitining immunologik komponenti, xususan, o‘sma-infiltratsiya qiluvchi limfotsitlar (TILs) darajasi va ularning davolash jarayonidagi dinamikasi bemorlarning individual yashash ko‘rsatkichlarini belgilovchi eng kuchli mustaqil markerlardan biridir [3].

NAKTdan oldingi stromal TILs darajasining prognostik qiymati

Davolash boshlanishidan oldin olingan biopsiya materiallarida stromal TILs (sTILs) ko‘rsatkichining yuqori bo‘lishi ($\ge 30\%$) immun tizimining o‘smaga qarshi dastlabki faol javobidan (hot tumors yoki "issiq o‘smalar") dalolat beradi [4]. Bizning natijalarimiz shuni tasdiqlaydiki, boshlang‘ich bosqichda sTILs miqdori yuqori bo‘lgan bemorlarda antratsiklin va taksanlar asosidagi standart NAKT sxemalariga sezuvchanlik keskin yuqori bo‘ladi. Xususan, ushbu populyatsiyada patologik to‘liq regressiya (pCR) darajasi 45-52% gacha yetgan bo‘lsa, sTILs ko‘rsatkichi past ($<10\%$) bo‘lgan guruhda (cold tumors yoki "sovuq o‘smalar") pCR atigi 15-18% dan oshmadi [7].

Ushbu qonuniyatning biologik mexanizmlarini quyidagicha tushuntirish mumkin: sitotoksik kimyoterapiya dori vositalari (masalan, doksorubitsin, siklofosfamid, paklitaksel) faqatgina o‘sma hujayralarini to‘g‘ridan-to‘g‘ri destruksiya qilib qolmay, balki immunogen hujayra o‘limini (ICD — immunogenic cell death) chaqiradi [10]. ICD jarayonida o‘layotgan o‘sma hujayralari tomonidan kalretikulinning membranal ekspressiyasi, ATP va HMGB1 oqsillarining ajralib chiqishi kuzatiladi. Bu signallar dendritik hujayralarni faollashtiradi va ular o‘sma antigenlarini sitotoksik T-limfotsitlarga ($CD8^+$) samarali taqdim eta boshlaydi. Agar o‘sma

atrofida dastlab yuqori miqdorda TILs replikatsiyasi mavjud bo‘lsa, ICD zanjiri ancha tez va destruktiv ishga tushadi, bu esa pCR ko‘rsatkichining chiziqli ravishda o‘sishini ta’minlaydi [5].

Aksincha, sTILs darajasi past bo‘lgan "sovuq o‘smalar" fazoviy izolyatsiya yoki chuqur immun supressiya holatida bo‘ladi. Ularda immun hujayralarning o‘sma stromasiga kirib borishini taqiqlovchi dens (zich) hujayradan tashqari matritsa va o‘sma tomirlarining anomalligi kuzatiladi. Bunday sharoitda kimyoterapiya faqatgina qisman sitotoksik samara beradi, ammo immun tizimining tizimli koordinatsiyasini faollashtira olmaydi, bu esa retsidiv va erta metastazlanish foizini oshiradi [3].

NAKT jarayonidagi TILs dinamikasining metastazlanish xavfi bilan bog‘liqligi

Faqatgina boshlang‘ich TILs darajasini o‘rganish kasallikning to‘liq immunologik manzarasini ochib bera olmaydi. NAKT ta’sirida o‘sma mikromuhitining evolutsiyasi, ya’ni TILs miqdorining dinamik o‘zgarishi uzoq muddatli metastazlanish xavfini bashorat qilishda yanada sezgir marker hisoblanadi [8]. Operatsiya materiallarida (pCRga erishmagan qoldiq o‘smalarda) TILs darajasining tahlili bemorlarni ikki asosiy subpopulyatsiyaga ajratish imkonini beradi:

1. **TILs darajasi barqaror qolgan yoki oshgan guruh:** Bu fenotip kimyoterapiya zarbasidan keyin ham o‘smaning immunologik nazorat ostida ekanligini ko‘rsatadi. Bizning 3 yillik kuzatuv ma’lumotlarimizga ko‘ra, residual (qoldiq) o‘smada TILs darajasi barqaror yuqori bo‘lgan bemorlarda distal metastazlardan xoli yashash ko‘rsatkichi (DDFS) ancha yuqori bo‘lib, metastazlanish xavf nisbati sezilarli darajada pasaygan (HR = 0.42, 95% CI 0.23– 0.78) [9]. Bu immun tizimining o‘sma mikrometastazalarini qon va limfa tomirlarida eliminatsiya qilish (yo‘qotish) qobiliyati saqlanib qolganidan dalolat beradi.
2. **TILs darajasi keskin kamaygan guruh:** Bu holat o‘sma mikromuhitining adaptiv rezistentligi va agressiv immun qochish (immune evasion) mexanizmlari shakllanganligini bildiradi. Qoldiq o‘smada limfotsitar infiltratsiyaning yo‘qolishi ko‘pincha mikromuhitda miyeloid chiziqli supressor hujayralar (MDSCs) va o‘sma bilan bog‘liq makrofaglarning ($M2$ fenotip) ko‘payishi bilan kechadi [8]. Ushbu bemorlarda NAKT kursidan keyingi dastlabki 18-24 oy ichida o‘pka, jigar va bosh miyaga g 多様 atda uzoq masofali metastazlar berish chastotasi 3.5 barobarga yuqori bo‘ldi.

Immun nazorat nuqtalari va adaptiv rezistentlik mexanizmlari

Muhokama qilinishi kerak bo‘lgan muhim jihat shundaki, nima uchun ba’zi holatlarda yuqori TILs darajasi fonida ham pCRga erishilmaydi va o‘sma metastazlanishda davom etadi? Bu paradoks immun nazorat nuqtalari (immune checkpoints) tizimining faollashishi bilan izohlanadi [11]. T-limfotsitlar o‘smaga qarshi faol interferon-gamma ($IFN-\gamma$) ishlab chiqara boshlaganda, u teskari aloqa mexanizmi orqali o‘sma hujayralari va stromal makrofaglar yuzasida $PD-L1$ (programmed death-ligand 1) oqsilining kompensator ekspressiyasini qo‘zg‘atadi [11].

$PD-L1$ limfotsitlar yuzasidagi $PD-1$ retseptorlari bilan bog‘lanib, ularni funksional anergiyaga (falajlikka) olib keladi va sitotoksiklik salohiyatini so‘ndiradi. Natijada, gistologik kesmalarda TILs miqdori vizual jihatdan juda yuqori ko‘rinishi mumkin, ammo funksional jihatdan bu hujayralar "toliqqan" (exhausted T cells) bo‘ladi va mikrometastazalarning gematogen tarqalishini to‘xtata olmaydi [4].

Ushbu patogenetik mexanizm TNSBS davolash standartlariga innovatsion o‘zgarishlar kiritishni talab qiladi. KEYNOTE-522 va IMpassion031 kabi yirik xalqaro klinik tadqiqotlar faktlari shuni ko‘rsatdiki, NAKT sxemasiga anti-$PD-1$ (pembrolizumab) yoki anti-$PD-L1$ (atezolizumab) monoklonal aksiltanalarning qo‘shilishi, toliqqan TILs hujayralarini qayta faollashtiradi va pCR ko‘rsatkichini o‘rtacha 13.6% ga oshiradi [12].

Klinik amaliyot va stratifikatsiya uchun ahamiyati

Bizning tahlillarimiz TILs ko‘rsatkichini standart patomorfologik tekshiruv protokoliga majburiy biomarker sifatida kiritish zarurligini fundamental jihatdan asoslaydi. TILs dinamikasi asosida bemorlarni davolashdan keyingi stratifikatsiyalash quyidagi klinik algoritmlarni ishlab chiqish imkonini beradi:

Bemorlar guruhi	TILs dinamikasi	Metastazlanish xavfi	Tavsiya etiladigan adjuvant taktika
pCR (+)	Dastlab Yuqori / pCRga erishilgan	Minimal (DDFS >90%)	Standart kuzatuv, qo‘shimcha eskalatsiyasiz tizimli terapiya
pCR (-), TILs yuqori	Qoldiq o‘smada TILs saqlangan	O‘rtacha-yuqori	Kapecitabin bilan standart kimyoterapiya eskalatsiyasi [2]
pCR (-), TILs past	Qoldiq o‘smada TILs keskin	Eksponentsial yuqori	Immunoterapiya (anti-PD-1) yoki PARPingibitorlari (BRCA

Bemorlar guruhi	TILs dinamikasi	Metastazlanish xavfi	Tavsiya etiladigan adjuvar taktika
	tushgan		mutatsiyalarida) kombinatsiyasi [12]

Xulosa

Triple-negativ sut bezi saratonida neoadyuvant kimyoterapiya fonida TILs dinamikasini baholash o‘smaning agressivlik darajasi va davoga sezuvchanligini ko‘rsatuvchi muhim omildir. Davolashgacha va undan keyingi yuqori TILs ko‘rsatkichlari uzoq muddatli metastazlanish xavfining kamayishi bilan to‘g‘ridanto‘g‘ri bog‘liq. TILs miqdorini monitoring qilish orqali bemorlarni retsidiv xavfi bo‘yicha stratifikatsiya qilish va davolash taktikasini individualizatsiya qilish imkoniyati tug‘iladi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati

1. Foulkes, W. D., Smith, I. E., & Reis-Filho, J. S. (2010). Triplenegative breast cancer. New England Journal of Medicine, 363(20), 1938-1948.
2. Liedtke, C., Mazouni, C., & Hess, K. R. (2008). Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 26(8), 1275-1281.
3. Denkert, C., von Minckwitz, G., & Brase, J. C. (2015). Tumorinfiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in triple-negative breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 33(9), 983-991.
4. Salgado, R., Denkert, C., & Campbell, C. (2015). The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Annals of Oncology, 26(2), 259-271.
5. Dieci, M. V., Mathieu, M. C., & Guarneri, V. (2014). Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in carcinoma of the breast. The Breast, 23(2), 115-125.
6. Ogston, K. N., Miller, I. D., & Payne, S. (2003). A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy. The Breast, 12(5), 320-327.
7. Adams, S., Gray, R. J., & Demaria, S. (2014). Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant trials. Journal of Clinical Oncology, 32(27), 2959-2966.
8. Hida, A. I., Sagara, Y., & Yotsumoto, D. (2016). Prognostic and predictive impacts of tumor-infiltrating lymphocytes differing between triplenegative and HER2-positive breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy.
9. Breast Cancer Research and Treatment, 158(3), 429-439.
10. Loi, S., Michiels, S., & Salgado, R. (2019). Tumor-infiltrating lymphocytes are prognostic in triple-negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in HER2-positive breast cancer. Annals of Oncology, 30(8), 1280-1288.
11. Galluzzi, L., Buqué, A., & Kepp, O. (2017). Immunogenic cell death in cancer therapy. Nature Reviews Immunology, 17(2), 97-111.
12. Mittendorf, E. A., Philips, A. V., & Meric-Bernstam, F. (2014). PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. Cancer Immunology Research, 2(4), 361-370.
13. Schmid, P., Adams, S., & Rugo, H. S. (2018). Atezolizumab and nabpaclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. New England Journal of Medicine, 379(22), 2108-2121.